Tome 60, nº 28. — Décembre 1953

L'ovaire de cobaye

(Etudes statistiques des follicules ovariques)

I. L'ovaire gravide

par

Eugène BUJARD

Avec 8 figures dans le texte et 2 tableaux.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

Il peut paraître superflu de reprendre l'histoire de l'ovaire du Cobaye, car cet organe semble bien connu, depuis qu'il a fait l'objet de multiples recherches expérimentales. Toutefois, un examen un peu attentif de la littérature montre que, si cet ovaire a été bien étudié au point de vue qualitatif, il ne l'est qu'imparfaitement au point de vue quantitatif.

Ainsi: quelle est la proportion des follicules en voie de croissance et celle des follicules en voie de dégénérescence, à chaque moment de la vie du Cobaye ? Quelle est la grandeur des follicules et quelle est la proportion des grands, des moyens et des petits follicules aux divers jours du cycle œstral ou de la gravidité ? Les réponses que la littérature donne à ces questions ne sont qu'incomplètes parce qu'elles n'ont pas fait l'objet d'études systématiques. Et pourtant, une connaissance plus exacte de l'évolution des follicules dans l'ovaire du Cobaye permettrait une interprétation plus précise de certains résultats expérimentaux et décèlerait peut-être des erreurs qu' ont passé inaperçues.

C'est à la suite d'expériences encore inédites, dont nous n'avons pas pu interpréter les résultats d'une façon satisfaisante, que nous avons entrepris de refaire la description de l'ovaire de Cobaye en nous plaçant au point de vue quantitatif. Ces recherches seront divisées en trois parties:

1. L'ovaire au cours de la gestation;
2. L'ovaire pendant le cycle œstral;
3. L'ovaire chez le jeune Cobaye jusqu'à la maturité sexuelle.

* * *

Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous pensons utile de rappeler les grandes lignes de la physiologie sexuelle du Cobaye.

Cet animal présente un cycle œstral de durée variable selon les conditions de milieu, de nourriture et de climat. Ce cycle est oscillant entre 13 et 21 jours, comme cela ressort des études de divers auteurs. Ainsi, Stockhard et Papanicolaou (1917 et 1919)

lui attribuent une durée moyenne de 15,73 jours; SELLE (1922) trouve une valeur moyenne très proche de celle-ci, soit 15,87 jours, et un mode de 16 jours; YOUNG, MYERS et DEMPSEY (1933), puis YONNEY (1937) estiment que cette durée varie de 16 jours et une heure à 16 jours et 17 heures. Nous retiendrons le mode de 16 jours établi par SELLE.

La gestation est aussi d'une durée variable: elle est de 61 à 71 jours selon ISHII (1920), avec un mode de 68 jours. BLANDAU et YOUNG (1936 et 1939) estiment aussi que la longueur de la gravidité est très variable; d'après leurs données, elle serait de 63 à 72 jours, si on néglige les parturitions prématurées; la courbe construite sur les valeurs de leur deuxième figure (1939) a son sommet au 68e jour, ce qui correspond au mode de ISHII. Les diverses indications que l'on peut cueillir dans la littérature rentrent toutes dans les limites ci-dessus: LAMS (1913), 9 semaines (soit 63 jours); PAPANICOLAOU (1923), 67 jours; COURRIER (1945), 68 jours environ; pour ne citer que quelques auteurs. Nous-même, nous avons trouvé une moyenne de 68,67 jours sur 56 gestations dont la durée a été enregistrée. Le Cobaye appartient ainsi à la catégorie des mammifères à cycle œstral court, dont la gestation est un multiple de ce cycle; la gestation du Cobaye correspondrait environ à 4 cycles œstraux.

La femelle de Cobaye possède un rut puerpéral et accepte en général le mâle dans les heures qui suivent la mise bas. Ce rut apparaît entre la première et la dixième heure après la parturition dans les cas extrêmes (BOLING, BLANDAU, WILSON et YOUNG, 1939); mais, le plus souvent, il se produit de deux à quatre heures après la mise bas (LAMS, 1913; ISHII, 1920; SQUIER, 1932).

L'ovulation, qui peut être spontanée chez les femelles séparées du mâle, se ferait de 6 à 10 heures après la copulation (L. LOEB, 1911), soit de 12 à 17 heures après la parturition (LAMS, 1913). STOCKHARD et PAPANICOLAOU (1917) estiment de 2 à 3 heures l'intervalle qui sépare la copulation de l'ovulation qui la suit. ISHII (1920), enfin, fixe la rupture folliculaire 3 à 4 heures après le début du rut puerpéral.

Le moment de la fécondation est mal connu; la littérature ne présente que peu de renseignements sur ce problème difficile. C'est l'étude de H. LAMS (1913) qui est la plus explicite à ce sujet. Si l'on se réfère aux interprétations de cet auteur et aux figures qui

accompagnent son mémoire, on peut établir la chronologie suivante: la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule se ferait au plus tôt 10 heures après le coït; la différenciation des pronuclei commencerait vers la 13e heure; le premier fuseau de segmentation serait formé vers la 27-28e heure et le stade de deux blastomères atteint peu après. Ce sont là les temps les plus courts, mais la succession des phénomènes peut être plus lente chez d'autres Cobayes, chez lesquels le stade de deux blastomères n'est guère réalisé qu'après 48 heures.

La nidation du blastocyte dans l'endomètre de la corne utérine a lieu au début de la 6e journée après la copulation (Graf Spee, 1901). A ce moment le corps jaune a déjà acquis sa structure typique; celle-ci est, en effet, réalisée dès le 5e jour (L. Loeb, 1906 et 1911). La durée de l'implantation serait de 6 à 8 heures (Sanson et Hell, 1931; Blandau, 1949).

Entre le 25e et le 27e jour de la gestation se produirait, selon Ford, Webster et Young (1951), une sorte de crise; le contrôle de la gestation passerait à ce moment de l'ovaire au placenta; durant cette période, le vagin s'ouvre chez plus de 45% des femelles observées par ces auteurs.

Les signes de régression du corps jaune deviennent évidents quelques jours plus tard et l'on peut dater l'involution de cette glande à partir du 40e jour environ (L. Loeb, 1906 et 1911). Cette involution se poursuit jusqu'à la fin de la gestation; à ce moment, il ne reste plus dans l'ovaire qu'une masse cicatricielle enfermant entre ses travées conjonctives des cellules chargées d'un pigment jaune (Yellow bodies de Loeb, 1911).

MATÉRIEL ET TECHNIQUE

Nous avons rassemblé le matériel de notre étude en utilisant la physiologie particulière de la femelle de Cobaye que nous venons de rappeler.

Nous avons donc isolé des couples dont la femelle était proche du terme d'une gestation, afin d'obtenir une fécondation immédiatement après la parturition. Les femelles ont été ensuite sacrifiées de quelques heures après la mise bas jusqu'au 68e jour de leur nouvelle gravidité. Notre élevage étant relativement petit, nous

avons réuni, au cours de plusieurs années, 230 femelles de tous âges et à toutes époques de l'année, les unes primipares, les autres multipares; ce mode de faire, qui nous était imposé par les circonstances, avait l'avantage de donner à nos observations le caractère de moyennes, qui pourraient facilement servir de références, pour établir des comparaisons avec des expériences faites sur du matériel non sélectionné, comme c'est le cas le plus souvent.

Sur les 230 femelles que nous avons observées, 56 (soit le 24,3%) n'ont pas été fécondées au moment de leur parturition et n'ont pas pu être utilisées; ce pour cent d'échecs est du même ordre que celui enregistré par Ishii (1920), qui accuse 20-27% d'insuccès dans les copulations après parturition.

Sur les 174 femelles fécondées au moment de leur mise bas, 37 (soit le 21,2%) avaient une grossesse unilatérale, le plus souvent à droite. Parmi ces 174 femelles, nous avons étudié les ovaires de 112 seulement, les autres ayant servi à d'autres fins.

Les deux ovaires de chacune des femelles examinées ont été fixés dans le liquide de Bouin, colorés en masse à l'hématoxyline et à la méthyléosine, selon la méthode que nous utilisons habituellement [1], puis inclus à la paraffine et coupés en série sous une épaisseur de 10 μ. Une coupe sur vingt a été dessinée au trait à l'aide de l'appareil d'Edinger, avec un grossissement de trente fois. Chacune de ces esquisses a été complétée par l'analyse microscopique de la coupe correspondante, afin de repérer sur le dessin les follicules en évolution et ceux en régression. Sur les dessins, les deux diamètres principaux de chaque follicule ont été mesurés et leur moyenne a donné la grandeur approximative de chacun de ces follicules.

Myers, Young et Dempsey (1936), Dempsey (1937), puis après eux Boling et Hamilton (1939) ont essayé de calculer le volume des follicules. Ceux-ci étant rarement sphériques, la formule donnant le volume de la sphère n'était pas applicable; les auteurs ont accepté une formule approximative en remplaçant r^3 par le produit de $r_1 \times r_2 \times r_3$ pour déterminer ce volume.

Au début de nos recherches, nous avons aussi essayé de mesurer un troisième diamètre afin de pouvoir évaluer le volume folliculaire, mais très vite nous nous sommes rendu compte que les valeurs

---

[1] Eug. Bujard, *Abrégé de technique microscopique*, 3e éd., 1950, p. 54 (Payot, Lausanne).

obtenues de cette façon seraient tout aussi approximatives que les grandeurs représentées simplement par la moyenne de deux diamètres mesurables directement sur les croquis. En effet, la forme des follicules cavitaires est très variée, le plus souvent irrégulière et non pas seulement ovoïde, et cela rend peu précis tout calcul de volume.

Les follicules dont le diamètre moyen était inférieur à 200 μ ont été négligés dans nos comparaisons. Les follicules en évolution, dont le diamètre moyen était égal ou supérieur à 200 μ. ont été classés en trois groupes:

1. Les follicules mesurant de 200 à 300 μ;
2. » » » » 325 à 500 μ;
3. » » » » 525 à 1000 μ et plus.

Dans chaque ovaire, les numérations suivantes ont été faites:

1. Le nombre des follicules en évolution de chacun des groupes ci-dessus et le nombre total des trois groupes;
2. Le nombre total des follicules en régression.

Les chiffres obtenus pour chacun des ovaires, droit et gauche, ont été additionnés, afin de compenser les différences parfois importantes existant entre les deux ovaires.

Le nombre des follicules appartenant à chacun de ces groupes varie d'une femelle de Cobaye à une autre, dans de très larges limites, du simple au décuple et au-delà, aussi est-il impossible de tirer des indications utiles de l'étude directe de ces chiffres. Pour éliminer cet inconvénient que représente la trop grande variabilité numérique des follicules chez les femelles de Cobayes, le pourcentage de chaque groupe de follicules a été calculé, ainsi que le pourcentage total des follicules en évolution. Ces pourcentages ont permis d'établir des courbes qui expriment la proportion des follicules en évolution ou en régression et, parmi les premiers, la proportion de chacun des groupes.

Les courbes obtenues à partir de ces valeurs sont souvent très proches de paraboles dont les paramètres sont entre eux selon des rapports en général simples; aussi avons-nous remplacé dans les croquis de nos figures les courbes primitives par les courbes schématiques paraboliques. Chaque fois deux courbes ont été établies, l'une correspondant aux valeurs maxima, l'autre aux valeurs

minima; l'espace compris entre les deux courbes représente l'aire des variations individuelles.

L'examen de ces courbes permet de juger avec une approximation très suffisante de l'état fonctionnel de l'ovaire, plus exactement de l'état de ses follicules, à chaque moment de la gestation (ou de l'œstre). Ces courbes constituent ainsi des références commodes qui permettent d'apprécier l'action sur les ovaires de tel ou tel facteur expérimental ou autre.

LES FOLLICULES DE L'OVAIRE DE COBAYE

L'ovaire de Cobaye appartient au premier type de L. Loeb (1922); cet auteur distingue, en effet, trois types d'ovaires chez les Rongeurs:

1. Celui de la femelle de Cobaye, dans lequel la grande majorité des follicules dégénère avant et au moment de l'ovulation, c'est-à-dire pendant l'œstre. Cette dégénérescence est suivie, durant les prochains jours, de la croissance de petits follicules et de leur cavulation.

2. Celui de la Rate, dans lequel l'ovulation n'est pas précédée, ni accompagnée, d'une dégénérescence aussi générale des follicules: celle-ci reste limitée et peut se produire d'un bout à l'autre du cycle.

3. Celui de la Lapine, enfin, chez laquelle l'ovulation n'est pas spontanée et chez laquelle la dégénérescence folliculaire n'est pas en rapport avec celle-ci.

A chaque moment de la gestation ou du cycle œstral, l'ovaire de Cobaye contient des petits follicules en repos, des follicules cavitaires en voie de croissance et de volumes divers, des follicules en régression, ou follicules pycnotiques, et des corps jaunes; ces derniers appartiennent en général à plusieurs générations, c'est-à-dire à des ovulations successives suivies ou non de gestation.

Nombre de follicules contenus dans les deux ovaires. — Le nombre total des follicules contenus dans les deux ovaires varie dans de trop larges limites pour pouvoir servir de base utile à une analyse de leur évolution ou de leur régression. Si l'on additionne le nombre des follicules mesurant plus de 200 μ de diamètre, repérés dans les deux ovaires de chaque Cobaye, on constate, dans

notre série de 112 Cobayes, que le nombre des follicules en évolution oscille entre 2 et 489, celui des follicules en pycnose entre 0 et 189 et leur total entre 34 et 678.

La répartition numérique des follicules aux différents jours de la gravidité ne révèle rien de bien particulier, si ce n'est peut-être

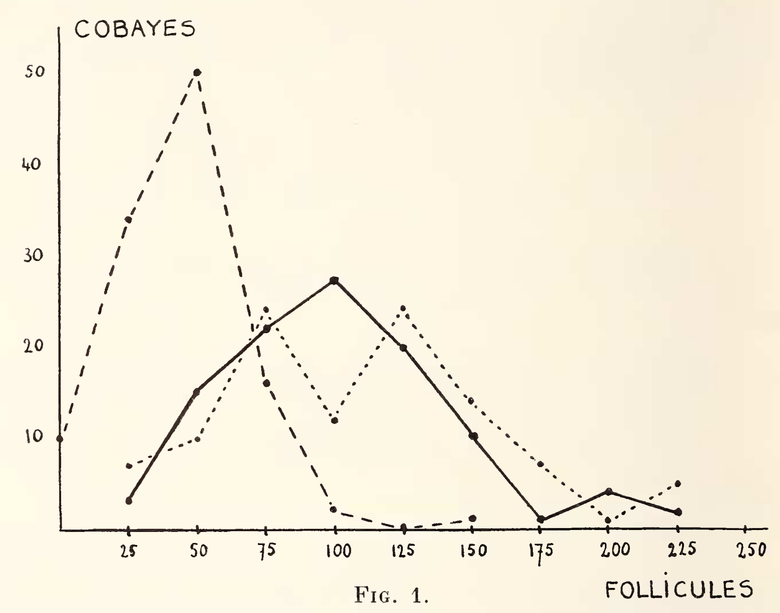


Fig. 1.

Courbes de fréquence des follicules dans les deux ovaires des Cobayes.

——— follicules en évolution
– – – – – – follicules en régression
. . . . somme des follicules en évolution et en régression.

la situation des maximums signalés plus haut. Ces chiffres ont été observés dans notre série d'animaux: chez un Cobaye du 9e jour: 389 follicules en croissance, 95 follicules en pycnose, 484 follicules au total; chez un autre du 18e jour: 489 follicules en croissance, 189 follicules en pycnose, 678 follicules au total; chez un dernier du 36e jour: 290 follicules en croissance, 55 follicules en pycnose, 345 follicules au total.

Ces dates, 9e, 18e et 36e jour, correspondent-elles à des phénomènes fortuits n'intéressant qu'un ou deux Cobayes, ou sont-elles la manifestation d'une activité particulière des ovaires ? Nous ne saurions le dire; notre série de Cobayes n'est pas encore suffisamment nombreuse pour que nous osions nous prononcer.

Nous avons aussi établi les *courbes de fréquence*, c'est-à-dire que nous avons cherché quel est le nombre de follicules le plus fréquemment représenté chez les Cobayes gravides. Dans ce but, nous avons groupé les paires d'ovaires par classes correspondant à la présence d'une somme de 25 follicules dans les deux ovaires, soit les paires d'ovaires contenant de 1 à 25 follicules, de 26 à 50 follicules, etc. Nous avons alors calculé le nombre de Cobayes appartenant à chacune de ces classes. L'examen de ces courbes (fig. 1) montre :

Que pour les follicules en croissance, la fréquence maximum est de 100 follicules dans la paire d'ovaires et que la dispersion de la courbe s'étend de 25 à 175 follicules;

Que pour les follicules en régression (follicules pycnotiques), la fréquence maximum est de 50 et la dispersion de la courbe de 0 à 100 follicules.

Quant à la courbe de fréquence de la somme des follicules (follicules en ovulation et follicules en régression) contenus dans la paire d'ovaires, elle présente deux maximums correspondant à 75 et à 125 follicules et sa dispersion s'étend de 25 à 200 follicules; l'existence de deux sommets à cette courbe de fréquence provient sans doute du fait que notre population de Cobayes n'est pas homogène, ce qui se conçoit aisément étant donné les circonstances diverses (saisons, âges, primiparité ou multiparité, etc.) dans lesquelles les animaux ont été sacrifiés.

En résumé, l'analyse du nombre de follicules aux différents jours de la gestation ne permet pas de tirer des conclusions utiles sur l'évolution des ovaires. C'est la raison qui nous a conduit à recourir à l'analyse des pourcentages des diverses catégories de follicules; dans l'espoir, qui fut satisfait, d'obtenir des résultats plus démonstratifs.

CROISSANCE ET MATURATION DES FOLLICULES

L'évolution des follicules dans l'ovaire du Cobaye est semblable, au point de vue morphologique, à celle des follicules ovariques chez les Mammifères en général. Nous ne la résumerons que pour noter les dimensions et la chronologie de leurs principaux stades.

Les follicules primordiaux sont formés d'un ovocyte et de quelques cellules folliculaires aplaties. Lorsqu'un certain nombre de ces follicules commencent leur évolution, leurs cellules folliculaires se multiplient et cette prolifération donne naissance à de petits follicules stratifiés comprenant trois à quatre rangées de petites cellules entourant l'ovocyte; ces follicules ont un diamètre moyen de 150 à 200 μ.

Les cellules folliculeuses commencent alors à s'écarter et permettent à la cavité folliculaire de s'entr'ouvrir; celle-ci est le plus souvent déjà reconnaissable dans des follicules de 250 μ de diamètre.

Les cellules folliculeuses continuent à proliférer, les mitoses sont plus ou moins nombreuses; la cavité s'élargit et la grandeur des follicules augmente pour atteindre un volume moyen de 800 μ; parallèlement, les thèques conjonctives se sont différenciées. Tous les follicules ne semblent pas grandir avec la même rapidité; aussi M. Aron et Cl. Aron (1946) distinguent-ils les follicules à croissance lente, relativement pauvres en mitoses, et les follicules à croissance rapide, riches en divisions cellulaires.

Tandis que les petits follicules étaient sphériques, les gros follicules sont très souvent déformés par compression réciproque.

La prolifération des cellules folliculeuses se ralentit ensuite; les mitoses diminuent et les cellules de la membrane granuleuse changent progressivement d'aspect; leur cytoplasme augmente en quantité, ce qui a pour effet d'écarter les noyaux les uns des autres et d'amorcer une légère dissociation des cellules folliculeuses. Ce sont les signes de la maturation folliculaire, tels qu'ils ont été déjà décrits par Rubaschkin (1905), Sobotta (1907) ou L. Loeb (1911).

En même temps, le liquide folliculaire donne un coagulum plus abondant et plus éosinophile. Le follicule acquiert les caractères d'un follicule prêt à la rupture, à l'ovulation; son volume a encore augmenté et son diamètre moyen atteint suivant les cas 1000 μ, 1200μ et même 1300 μ parfois.

* * *

Les premiers jours de la gravidité sont particulièrement favorables à une étude de l'évolution folliculaire; en effet, la mise bas est suivie immédiatement d'un rut puerpéral au cours duquel il se produit une crise pycnotique générale qui détruit tous les follicules

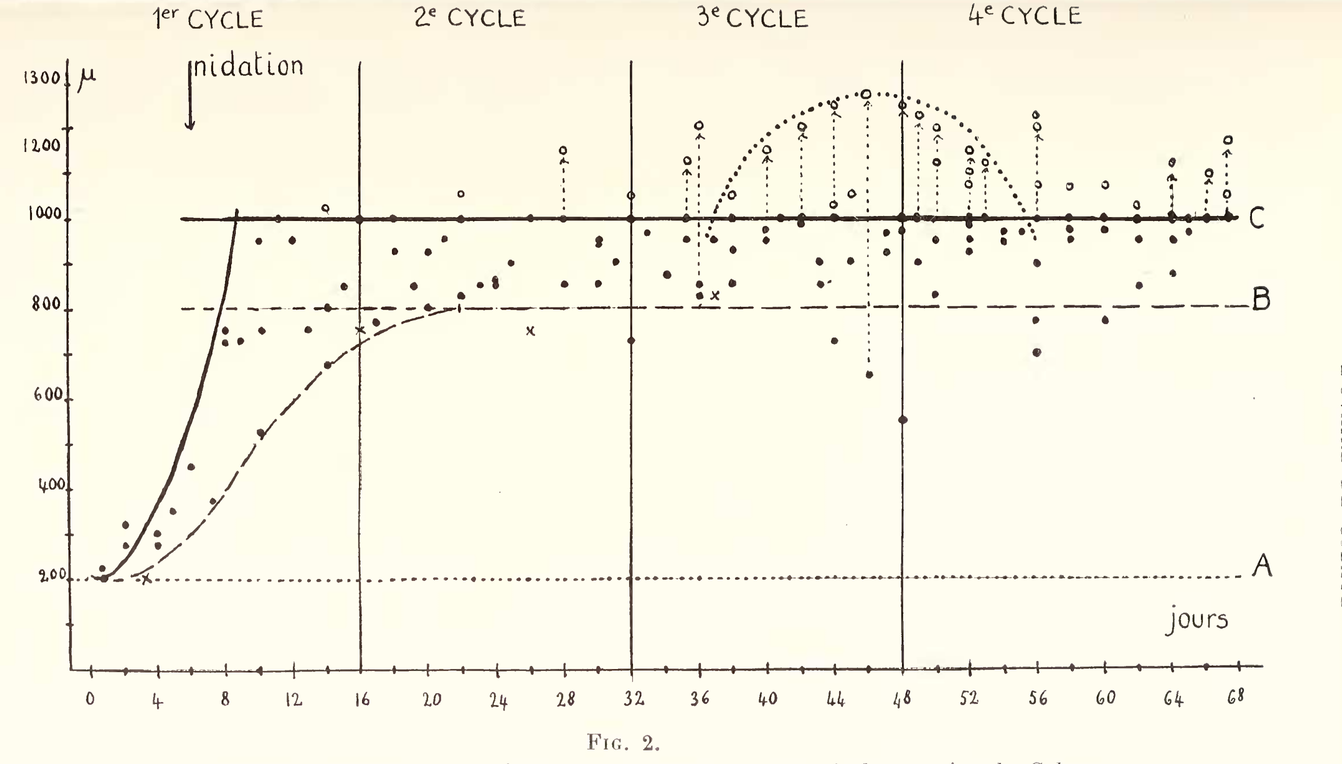


Fig. 2.

Graphique représentant la croissance des follicules au cours de la gestation du Cobaye.

A. Ligne de base correspondant aux petits follicules (diamètre moyen: 200 μ).
B. Grandeur maximum des follicules chez certains Cobayes (diamètre moyen: 800 μ).
C. Grandeur maximum des follicules chez d'autres Cobayes (diamètre moyen: 1000 μ).
Au-dessus de cette ligne: ------ poussées de maturation.

La surface comprise entre A et B contient l'ensemble des follicules petits et moyens observables dans les ovaires.

La surface comprise entre B et C représente l'aire des variations individuelles de la grandeur maximum des follicules chez les différents Cobayes.

- ● Le plus grand follicule de chaque Cobaye, ne présentant pas de signe de maturation.
- ○ Le plus grand follicule de chaque Cobaye, mais avec signes de maturation.

cavitaires, comme l'a décrit L. Loeb (1911) à l'exception de celui ou de ceux qui sont prêts à l'ovulation. Celle-ci a lieu, nous l'avons rappelé dans l'introduction, deux à trois heures après la copulation qui suit très rapidement la parturition.

A la suite de cette destruction massive des follicules par pycnose il ne reste dans l'ovaire de Cobaye, 24 heures après la mise bas, que des follicules primordiaux et des petits follicules stratifiés, mesurant au plus 250 μ de diamètre; ce sont les seuls qui aient échappé à la crise pycnotique. Cet état dure jusqu'au 2e jour, parfois au 4e jour, selon les Cobayes; puis, alors que le corps jaune est formé au 5e jour, quelques follicules commencent de nouveau à grandir et à se creuser d'une cavité (fig. 2).

Au 7e jour, au moment où la nidation de la vésicule blastodermique issue de l'œuf fécondé vient de s'achever, quelques ovaires renferment déjà des follicules cavitaires, d'un diamètre moyen voisin de 500 μ.

Au 8e jour, il n'est pas rare de trouver des follicules de grande dimension mesurant de 750 à 800 μ et au 11e jour certains d'entre eux ont même atteint 1000 μ de diamètre moyen. Cette croissance folliculaire ne se fait pas avec la même rapidité chez tous les Cobayes; ainsi, au 11e jour, chez plusieurs de ceux-ci, le diamètre moyen des follicules ne dépasse pas 700 μ. Chez les premiers, à croissance folliculaire rapide, il suffit donc de 6 à 8 jours pour que des petits follicules de 200 μ voient leur diamètre moyen quintupler.

Durant les jours suivants, un certain équilibre tend à s'établir, et à partir du 18e jour déjà, c'est-à-dire à la fin de la période qui correspondrait à un premier cycle œstral, le diamètre moyen des plus grands follicules oscille chez la plupart des Cobayes entre 800 et 1000 μ.

Sur le graphique (fig. 2), la ligne B (800 μ) correspond à la grandeur maximum des follicules ovariques chez certains Cobayes et la ligne C (1000 μ) à cette grandeur maximum chez d'autres Cobayes La surface comprise entre les deux lignes B et C représente donc l'aire des fluctuations individuelles.

La croissance des follicules au début de la gestation a aussi été estimée par Dempsey (1937), qui a calculé le volume des ovisacs au 8e, au 16e et au 24e jour: cet auteur donne à ces volumes les valeurs suivantes: 243, 426 et 388 $\times$ 10^6 μ^3 pour le volume du plus grand des follicules mesurés ces jours-là. Le calcul montre que ces

volumes correspondent à des diamètres de 775, 925 et 900 μ environ, c'est-à-dire à des longueurs de même ordre que celles que nous avons observées. Ces trois valeurs peuvent être, en effet, inscrites dans l'aire de fluctuations individuelles de nos séries.

L'équilibre qui s'est établi à partir des 16e et 17e jours tend à se maintenir jusqu'à la fin de la gestation; il est toutefois rompu de temps en temps par l'apparition de très gros follicules, présentant les signes de la maturation et dont le diamètre moyen est supérieur à 1000 μ. Celui-ci peut atteindre 1200 μ et plus, sans qu'aucun de ces follicules n'arrive cependant à la rupture, à l'ovulation. Nous avons trouvé de tels follicules au 28e jour, au 35e jour et au 36e, du 40e au 52e jour, au 56e jour et enfin au 65e, au 66e jour et au 67e jour, soit à la veille du terme de la gestation; cette dernière poussée de maturation prépare vraisemblablement l'ovulation qui se produirait peu après la mise bas prochaine. L. Loeb avait déjà signalé la présence dans l'ovaire de Cobaye de follicules mûrs aux divers moments de la gestation, sans en préciser les jours.

Des observations semblables aux nôtres ont été faites par Evans et Swezy (1931); le tableau ci-dessous confronte leurs observations et les nôtres:

Observations de	Présence de gros follicules					
Evans et Swezy	11e j.	25e-27e j.	35e j.	45e-47e j.	—	—
Personnelles	—	28e j.	35e-36e j.	40e-53e j.	56e j.	64e-67e j.

Les coïncidences que cette comparaison met en évidence ne paraissent pas dues au hasard; elles semblent révéler, comme nous l'avons dit précédemment (1952), l'existence d'une certaine périodicité dans les poussées de maturation des follicules ovariques au cours de la gestation. En effet, on peut relever, d'une part, que les poussées du 28e, du 46e, du 66e jour sont séparées par des intervalles de 18 et 20 jours, c'est-à-dire par des intervalles équivalant à la durée d'un cycle œstral long ? On constate d'autre part, si l'on divise la gestation en quatre cycles fondamentaux, que ces trois poussées sont situées toutes trois près de la fin d'un cycle, soit le 2e, le 3e et le 4e. Tandis que plusieurs de ces poussées de maturation folliculaire sont, pour ainsi dire, épisodiques et ne s'observent que chez un ou deux Cobayes, on peut relever deux

périodes où ces poussées se succèdent presque de jour en jour et intéressent presque tout un groupe de Cobayes; l'une est la période qui va du 40e au 53e jour, l'autre celle qui s'étend du 64e au 68e jour, à la fin de la gestation. L'ensemble des follicules en maturation, repérés entre le 40e et le 53e jour chez différents Cobayes, peut être inscrit dans une courbe dont le sommet correspond au 46e jour, avec un follicule dont le diamètre moyen atteint la plus grande dimension que nous ayons observée, 1275 μ. Le 3e cycle de la gestation semble donc être une période critique au cours de laquelle les poussées de maturation folliculaire peuvent se succéder de jour en jour chez les différents Cobayes; c'est le moment où le corps jaune gravide commence sa phase de régression (L. Loeb).

Nous avons donc pensé que nous étions autorisé à conclure (1952), plus nettement que ne l'ont fait Evans et Swezy, que les phénomènes périodiques du cycle œstral ne sont pas complètement effacés pendant la gestation du Cobaye.

L'étude statistique du pour-cent des follicules en croissance nous apportera d'autres arguments en faveur de cette conception.

Le Cobaye viendrait se ranger à côté du Rat, chez lequel Evans et Swezy (1931) ont déjà pu démontrer que la croissance folliculaire conserve pendant la gestation sa périodicité habituelle de quatre à cinq jours, alors que les autres manifestations de l'œstre sont suspendues.

RÉGRESSION DES FOLLICULES OVARIQUES
(Follicules pycnotiques)

L'involution folliculaire peut atteindre les follicules cavitaires à tous les stades de leur développement, elle peut frapper aussi bien les petits follicules que les grands. Nous résumerons brièvement ses principales étapes en examinant les transformations régressives d'un follicule ayant un diamètre moyen, creusé d'une cavité suffisamment large.

L'involution débute par la cessation des mitoses des cellules folliculeuses, puis par l'apparition de quelques noyaux pycnotiques dans la couche la plus interne de la membrane granuleuse bordant la cavité folliculaire. Ces pycnoses deviennent rapidement plus

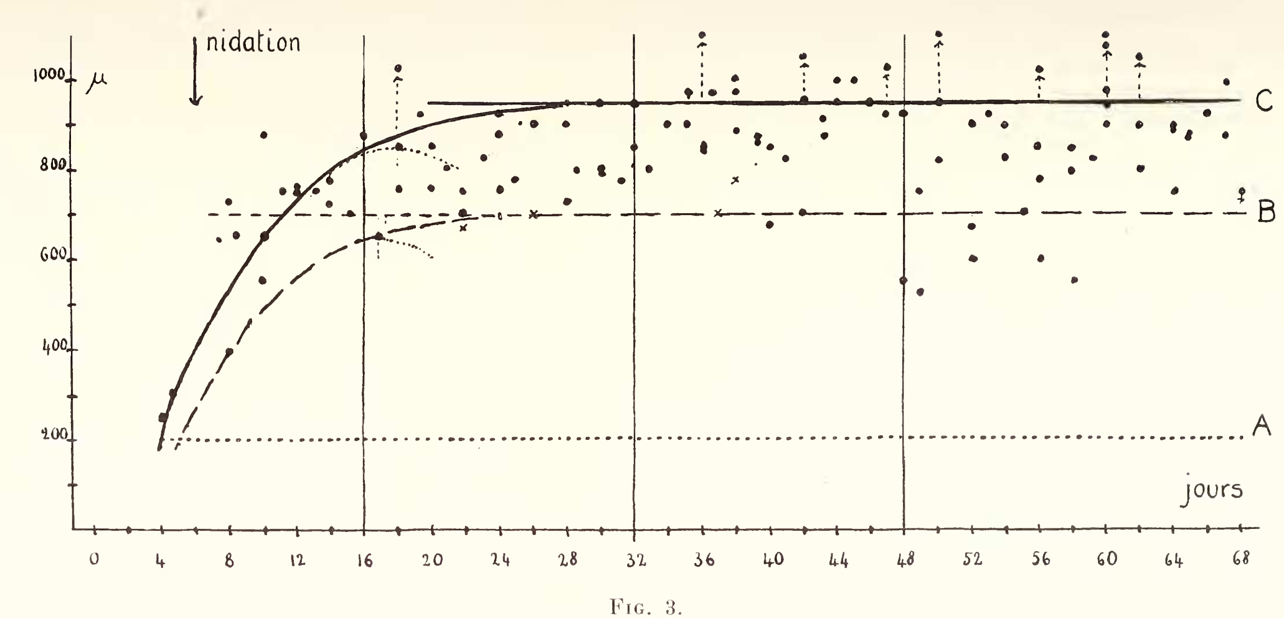


Fig. 3.

Graphique représentant la régression des follicules au cours de la gestation du Cobaye.

A. Ligne de base correspondant aux petits follicules (diamètre moyen: 200 μ).
B. Grandeur maximum des follicules pycnotiques chez certains Cobayes (diamètre moyen: 700 μ).
C. Grandeur maximum des follicules pycnotiques chez d'autres Cobayes (diamètre moyen: 950 μ).

La surface comprise entre A et B contient l'ensemble des follicules pycnotiques de toutes dimensions observables dans les ovaires.

La surface comprise entre B et C représente l'aire des fluctuations individuelles de la grandeur maximum des follicules pycnotiques chez les différents Cobayes.

● Le plus grand follicule pycnotique de chaque Cobaye.

nombreuses et intéressent bientôt toutes les cellules folliculeuses, qui subissent la cytolyse les unes après les autres; la membrane granuleuse s'amincit ainsi progressivement et finit par disparaître complètement. Les cellules thécales subissent de leur côté un certain degré d'hypertrophie.

Parallèlement à cette crise de pycnose et de lyse frappant les cellules folliculeuses, l'ovocyte lui aussi est lysé, avec ou sans tentatives de cette pseudo-segmentation qui a été décrite chez le Cobaye par L. Loeb (1905).

Au fur et à mesure que la disparition de la membrane granuleuse progresse, le follicule se flétrit, diminue de volume et se réduit petit à petit en un amas de cellules conjonctives thécales, au milieu desquelles on retrouve parfois quelques débris des pycnoses de cellules folliculeuses ou même les restes de l'ovocyte. Cette involution, qui se renouvelle périodiquement dans l'ovaire gravide, est semblable à celle qu'a décrite M. Aron (1932), à la suite d'injection de gonadostimuline à de jeunes Cobayes et qui aboutit à ces nodules thécaux que cet auteur désigne comme *corps jaunes atrésiques* ou *faux corps jaunes*, sans qu'il y ait effectivement lutéinisation des cellules thécales.

* * *

Si nous examinons quelle est la grandeur maximale des follicules pycnotiques à chaque moment de la gestation, nous constatons qu'il y a un certain parallélisme entre ceux-ci et les follicules en croissance, dont nous avons décrit l'évolution.

Au moment de la mise bas, l'ovaire contient de gros follicules à noyaux pycnotiques, ceux-ci disparaissent rapidement et au 4e jour l'ovaire ne présente plus que quelques follicules pycnotiques dont le diamètre moyen ne dépasse pas 250 μ.

Durant les jours suivants, au fur et à mesure que la croissance donne naissance à des follicules de plus en plus grands, un certain nombre de ceux-ci sont frappés de régression, de telle sorte que le diamètre moyen des follicules pycnotiques augmente lui aussi progressivement (fig. 3).

Au 17e, 18e jour, ce qui correspond à la fin du premier cycle, un certain nombre de ces follicules en régression ont un diamètre moyen qui varie de 650 à 850 μ suivant les ovaires; quelques jours

après, vers le 28e jour, une sorte d'équilibre tend à s'établir, et celui-ci se maintiendra jusqu'à la fin de la gestation.

Sur le graphique, les fluctuations individuelles de la grandeur maximum des follicules pycnotiques sont inscrites pour la plupart entre deux limites, l'une supérieure (C) correspondant à un diamètre moyen de 950 μ, l'autre inférieure (B) correspondant à un diamètre moyen de 700 μ; ces deux limites définissent l'aire de ces fluctuations. Il est à noter, toutefois, qu'à partir du 48e jour jusqu'au terme de la gravidité, quelques Cobayes ne présentent que des follicules pycnotiques dont le diamètre moyen est passablement au-dessous de la limite inférieure des fluctuations individuelles les plus fréquentes.

On peut aussi observer parfois des follicules pycnotiques dont le diamètre moyen dépasse la limite supérieure de 950 μ et peut mesurer jusqu'à 1100 μ. Ces gros follicules s'observent surtout dans la seconde moitié de la gestation, c'est-à-dire durant les périodes qui correspondraient au 3e et au 4e cycle de celle-ci. Il est vraisemblable que leur présence est consécutive aux poussées de maturation que nous avons notées à ce même moment; ces gros follicules pycnotiques dériveraient des follicules en croissance, qui ont été frappés de régression avant d'avoir achevé leur maturation.

PROPORTION DES FOLLICULES EN CROISSANCE ET DES FOLLICULES EN RÉGRESSION

La simple numération des *follicules en croissance* dans les deux ovaires ne nous a pas donné des résultats comparables vu la trop grande variabilité du nombre des follicules chez les différents Cobayes. Nous avons donc établi la proportion des follicules en croissance par rapport au nombre total des follicules dont le diamètre moyen est supérieur à 200 μ .

Au lendemain de la parturition, le nombre des follicules cavitaires diminue rapidement, par suite de la crise pycnotique qui frappe les ovaires à ce moment-là. Il en résulte qu'au 4e jour de la gestation, comme nous l'avons rappelé plus haut, les ovaires ne contiennent plus que des follicules primordiaux et des petits follicules, mesurant 200 à 300 μ de diamètre; quelques-uns sont déjà

creusés d'une minuscule cavité. Si l'on ne tient pas compte des follicules primordiaux, la proportion des petits follicules est donc de 100% à ce moment.

Cet état dure de un à trois jours, suivant la rapidité de l'évolution de l'ovaire. A partir du 5e ou 6e jour, soit à la veille de la nidation du blastocyte qui a lieu au début du 6e jour (Graf Spee, 1901; Snyder, 1938, etc.), les phénomènes de pycnose réapparaissent; il en résulte que la proportion des follicules en croissance diminue au fur et à mesure que celle des follicules en régression augmente. Ce double phénomène, diminution des follicules en évolution et augmentation des follicules en régression, prend une allure plus ou moins rapide chez différents Cobayes.

La diminution relative des follicules en croissance peut être représentée par deux courbes paraboliques *a* et *b*, délimitant l'aire des variations individuelles du phénomène. La diminution du pourcentage des follicules en croissance ne s'abaisse que rarement au-dessous de 60%. Cette valeur est déjà atteinte le 12e jour dans un certain nombre d'ovaires tandis qu'elle ne l'est qu'au 18e jour dans d'autres. Ceci semble en relation avec les durées différentes du premier cycle ovarique qui suit la mise bas chez les Cobayes.

Au 16e jour environ de la gestation, un 2e cycle commence; il s'étend approximativement jusqu'au 32e jour et il est suivi d'un 3e et d'un 4e cycle de même durée, puisque la gestation du Cobaye correspondrait environ à quatre cycles œstraux.

L'évolution des follicules est semblable dans ces trois cycles; au début de chacun d'eux, la proportion des follicules en croissance augmente jusqu'à un maximum situé au milieu du cycle, puis elle diminue jusqu'à la fin de celui-ci. Ce phénomène se répète trois fois, avec cette différence que le pour-cent maximum s'élève de cycle en cycle; il est de 80% entre le 22e et le 24e jour pour le 2e cycle, de 85% le 40e jour pour le 3e cycle, et de 90% le 58e jour pour le 4e et dernier cycle. Cette augmentation et cette diminution périodiques des follicules en croissance peuvent être inscrites sous trois courbes paraboliques, dont la dispersion correspond à chacun des trois derniers cycles (x-x', y-y' et z-z'). Le premier sommet de ces trois courbes, au 24e jour, est distant de 18 jours du moment de la nidation et les deux autres sommets se suivent à un intervalle semblable à la durée moyenne des cycles œstraux chez le Cobaye.

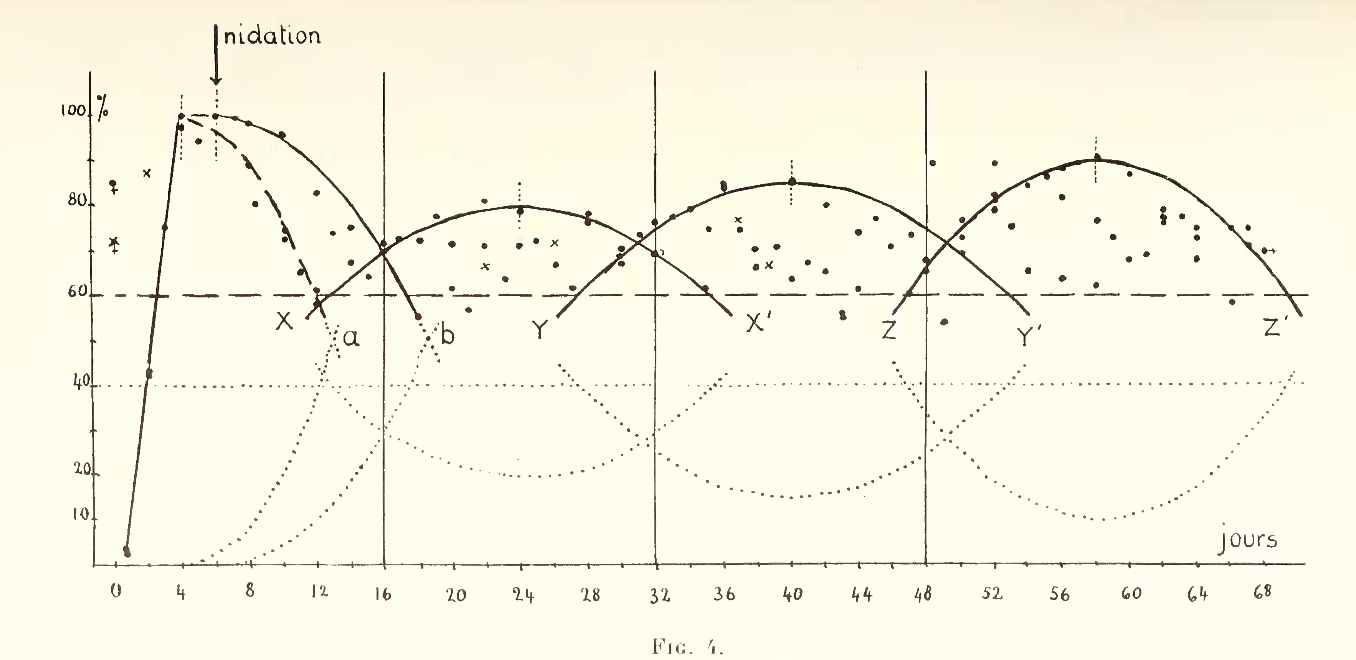


FIG. 4.

Proportions des follicules en croissance au cours de la gestation du Cobaye.

— — Pourcentage minimum (60%) observé chez certains Cobayes.
——— Pourcentage maximum observé chez d'autres Cobayes.

Manifestation des quatre cycles fondamentaux de la gestation du Cobaye.

Les surfaces comprises entre ces lignes représentent l'aire des fluctuations individuelles.

Remarque. — En pointillé, les courbes qui sont le reflet des premières donnent le pour-cent des follicules pycnotiques.

● Les deux ovaires ensemble.
× Un seul ovaire.

Tous les ovaires de Cobaye ne présentent pas toutefois une évolution aussi schématique, il y a de nombreuses et larges variations individuelles; ces variations sont comprises (fig. 4), d'une part, entre la ligne de base de 60%, qui est atteinte à la fin du premier cycle et qui est la limite inférieure au-dessous de laquelle le pourcentage des follicules en croissance ne tombe que très rarement et, d'autre part, entre ces trois courbes d'élévation croissante, qui correspondent aux valeurs décrites ci-dessus et qui représentent la limite supérieure des fluctuations observées. Les aires de variabilité individuelle sont donc définies par la ligne droite de base et les trois courbes paraboliques qui la surmontent.

Nous avons vu que les phénomènes de pycnose sont si intenses au moment de la mise bas qu'ils entraînent la disparition totale des follicules en évolution. Ces phénomènes cessent pendant deux à trois jours, puis ils réapparaissent aux 5e et 6e jours de la gestation et ils deviennent de plus en plus fréquents.

Le nombre des follicules pycnotiques augmente plus ou moins rapidement suivant les ovaires considérés et atteint la proportion de 40% au cours du 1er cycle, le 12e jour déjà chez quelques Cobayes, le 18e jour seulement chez d'autres.

Les courbes représentant le pourcentage des follicules pycnotiques aux divers jours de la gravidité sont le reflet symétrique de celles exprimant la proportion des follicules en croissance et ne nécessitent pas une nouvelle interprétation.

En pratique, l'établissement d'une seule courbe, celle des follicules en croissance, par exemple, est suffisante pour traduire schématiquement l'évolution des follicules dans les ovaires d'une série de Cobayes placés dans des conditions déterminées.

L'étude du pourcentage des follicules en croissance (ou celle des follicules pycnotiques) met donc nettement en évidence les quatre cycles œstraux que comprend la gestation du Cobaye et qui restent habituellement masqués, lorsqu'on s'en tient à une étude purement morphologique de l'ovaire. Ces faits permettent donc de conclure, comme nous l'avons fait en 1952, que durant la gestation du Cobaye, il y a persistance du cycle œstral au niveau de l'ovaire.

PROPORTION DES FOLLICULES EN CROISSANCE DANS CHACUN DES GROUPES

L'analyse du pourcentage total des follicules en croissance aux divers jours de la gravidité, ne nous renseigne pas sur l'évolution des follicules au cours de celle-ci. Pour serrer de plus près ce problème, nous avons divisé les follicules cavitaires en trois groupes suivant la grandeur de leur diamètre moyen:

Ier groupe Les follicules mesurant de 200 à 300 μ;
IIe » » » » de 325 à 500 μ;
IIIe » » » » de 525 à 1000 μ ou davantage.

Nous avons donc calculé quelle était la proportion de chacun de ces groupes, par rapport au total des follicules des ovaires et nous avons essayé d'exprimer leurs variations plus ou moins périodiques par de nouvelles courbes.

* * *

1. *Proportion des petits follicules, mesurant de 200 à 300 μ de diamètre moyen* (groupe I) (fig. 5).

Comme nous l'avons rappelé, les petits follicules représentent la totalité, 100%, des follicules ovariques au 4e jour de la gestation, abstraction faite des follicules primordiaux plus petits que 200 μ. Ceci résulte de la crise pycnotique qui suit la mise bas.

Leur proportion s'abaisse rapidement durant les jours suivants, du fait de l'entrée en évolution de follicules de plus en plus nombreux, dont les uns poursuivront leur croissance, tandis que d'autres seront frappés de régression; les pycnoses réapparaissent, en effet, dès le 5e ou le 6e jour.

Cette diminution proportionnelle du nombre des petits follicules est plus ou moins rapide d'un Cobaye à l'autre; les fluctuations individuelles peuvent être inscrites entre deux courbes paraboliques (*a* et *b*), qui atteignent toutes deux leur point le plus bas au 18e jour, à la fin du 1er cycle; à ce moment, la proportion des follicules dont le diamètre ne dépasse pas 300 μ oscille entre 25% et 40%.

Le taux inférieur de 25% se maintient jusqu'au 36e jour environ, puis il s'élève progressivement jusqu'à 40% à la fin de la gestation (A).

Les différences individuelles s'inscrivent au-dessus de ce taux de base, sans toutefois présenter les variations cycliques régulières manifestées par l'ensemble des follicules en croissance. A partir du 18e jour, la proportion maximum des petits follicules s'élève progressivement jusqu'au taux de 55% qui est atteint au 34e jour. Ce taux reste à peu près inchangé jusqu'à la fin de la gestation (B).

Toutefois, on peut noter, dans notre série de Cobayes tout au moins, un léger fléchissement du pourcentage des petits follicules au 45e jour, ce qui semblerait l'indication d'une périodicité larvée qui deviendrait reconnaissable pendant le 4e cycle. En effet, en analysant d'un peu plus près les fluctuations individuelles que nous avons observées, il paraît possible de reconnaître deux grandes périodes; chacune de ces périodes présente une première phase, durant laquelle le pourcentage des petits follicules en croissance augmente jusqu'à un maximum de 55%, et ensuite une phase pendant laquelle ce pourcentage diminue de nouveau. Ces deux grandes périodes peuvent être inscrites sous deux arcs paraboliques, largement ouverts, qui se coupent au 45e jour.

La première de ces courbes (x-x'), qui correspond à une première augmentation du taux des petits follicules, a son origine au 20e jour et atteint son sommet au 36e jour; elle couvre la plus grande partie des 2e et 3e cycles de la gestation, que rien ne permet de distinguer l'un de l'autre. La seconde augmentation commence en fait pendant le 3e cycle; la courbe qui la représente (y-y') s'élève à partir du 36e jour environ, croise la première au 45e jour, atteint son maximum aux 55-56e jours, puis s'abaisse vers la fin de la gestation. Cette courbe s'étend ainsi sur une période un peu plus longue que le 4e cycle de la gestation, ce dernier cycle commence à se dessiner d'une façon reconnaissable.

L'écart entre les proportions maximum et minimum, soit l'aire des fluctuations individuelles, tend à se rétrécir vers la fin de la gravidité; il semble qu'il y aurait une certaine tendance à la stabilisation de la proportion des petits follicules dont les diamètres mesurent de 200 à 300 μ.

* * *

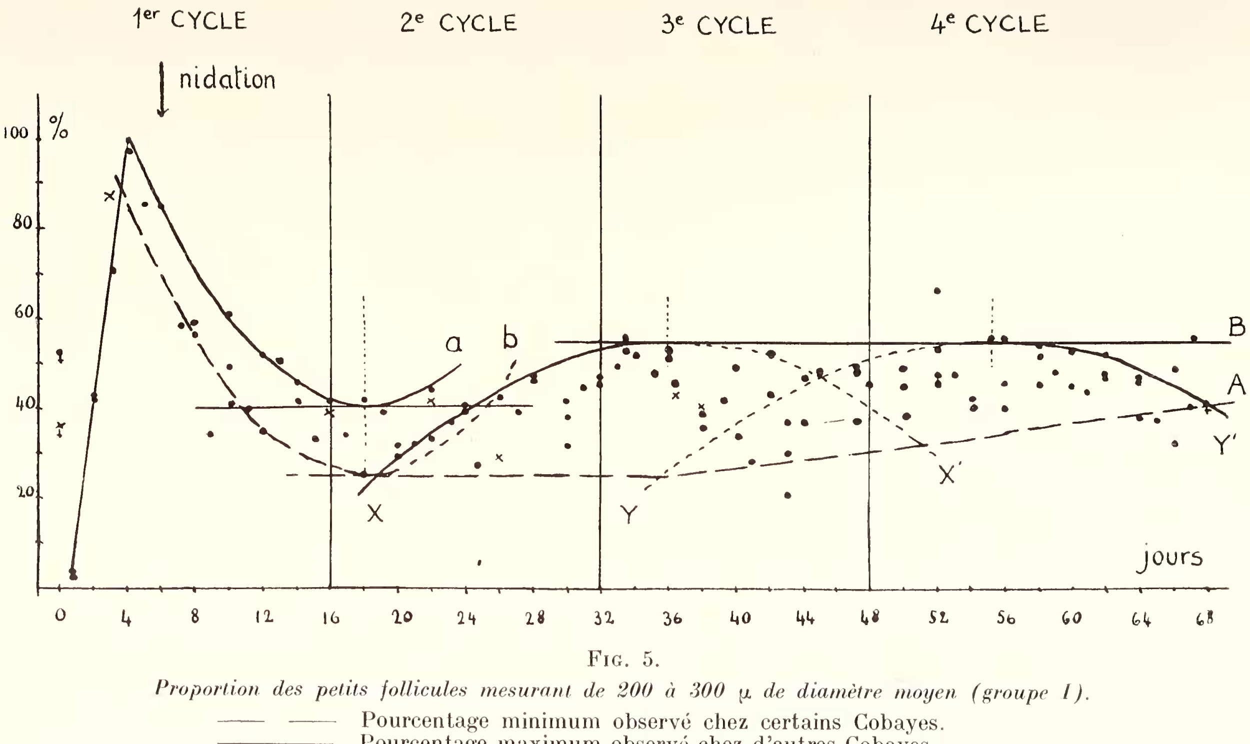


FIG. 5.

Proportion des petits follicules mesurant de 200 à 300 μ de diamètre moyen (groupe I).

— — Pourcentage minimum observé chez certains Cobayes.

—— Pourcentage maximum observé chez d'autres Cobayes.

Les surfaces comprises entre ces lignes représentent l'aire des fluctuations individuelles. Les arcs *x-x'* et *y-y'* révèlent une certaine périodicité dans ces proportions.

2. *Proportion des follicules cavitaires mesurant de* 325 *à* 500 μ *de diamètre moyen* (groupe II) (fig. 6, I).

L'apparition de follicules dont le diamètre est supérieur à 300 μ est relativement précoce et présente, semble-t-il, une certaine brusquerie — chez certains Cobayes tout au moins — à la suite de la nidation de la vésicule blastodermique dans la muqueuse utérine (début du 6e jour). En effet, du 8e au 10e jour, on peut trouver jusqu'à 35 à 40% de follicules cavitaires en pleine croissance; le phénomène se calme et entre le 11e et le 12e jour le pourcentage des follicules du groupe II retombe environ à 10%.

C'est ce taux qui représentera la limite inférieure des variations individuelles durant toute la gestation (A). Cette diminution de la proportion des follicules en croissance coïncide avec la reprise et l'augmentation rapide du nombre des follicules pycnotiques.

La limite supérieure de ces fluctuations présente une allure semblable à celle décrite pour les follicules de moins de 300 μ de diamètre. La proportion des follicules moyens tend à augmenter du 12e au 22e jour environ et peut atteindre le taux de 25% qui ne sera guère dépassé jusqu'au 56e jour, moment à partir duquel le pourcentage des follicules mesurant de 325 à 500 μ tend à diminuer (B).

Comme pour les petits follicules, il y a un fléchissement au 45e jour dans la proportion des follicules moyens; ce fléchissement est plus marqué pour ceux-là que pour ceux-ci. Grâce à ces alternatives d'augmentation et de diminution du pourcentage des follicules moyens, il est possible de reconnaître deux périodes qui se superposent en partie. Ces deux périodes peuvent être schématisées par plusieurs arcs paraboliques. Au début de la gravidité, il est en effet difficile de représenter par une seule courbe les fluctuations individuelles du pourcentage des follicules moyens. Du 10e au 24e jour, leur proportion est un peu plus grande que plus tard; cette première augmentation de proportion peut être schématisée par un premier arc (*a-b*), dont l'origine est, au 10e jour, au taux de 10%; la courbe s'élève, au 22e jour, au taux de 25% et monte, au 24e jour, au taux de 30% environ. A partir de ce moment les variations de pourcentage peuvent être circonscrites par un deuxième arc (x-x'), qui s'étend du 18e au 44e jour; son sommet, au 32e jour, correspond de nouveau à une proportion de 25% de follicules moyens.

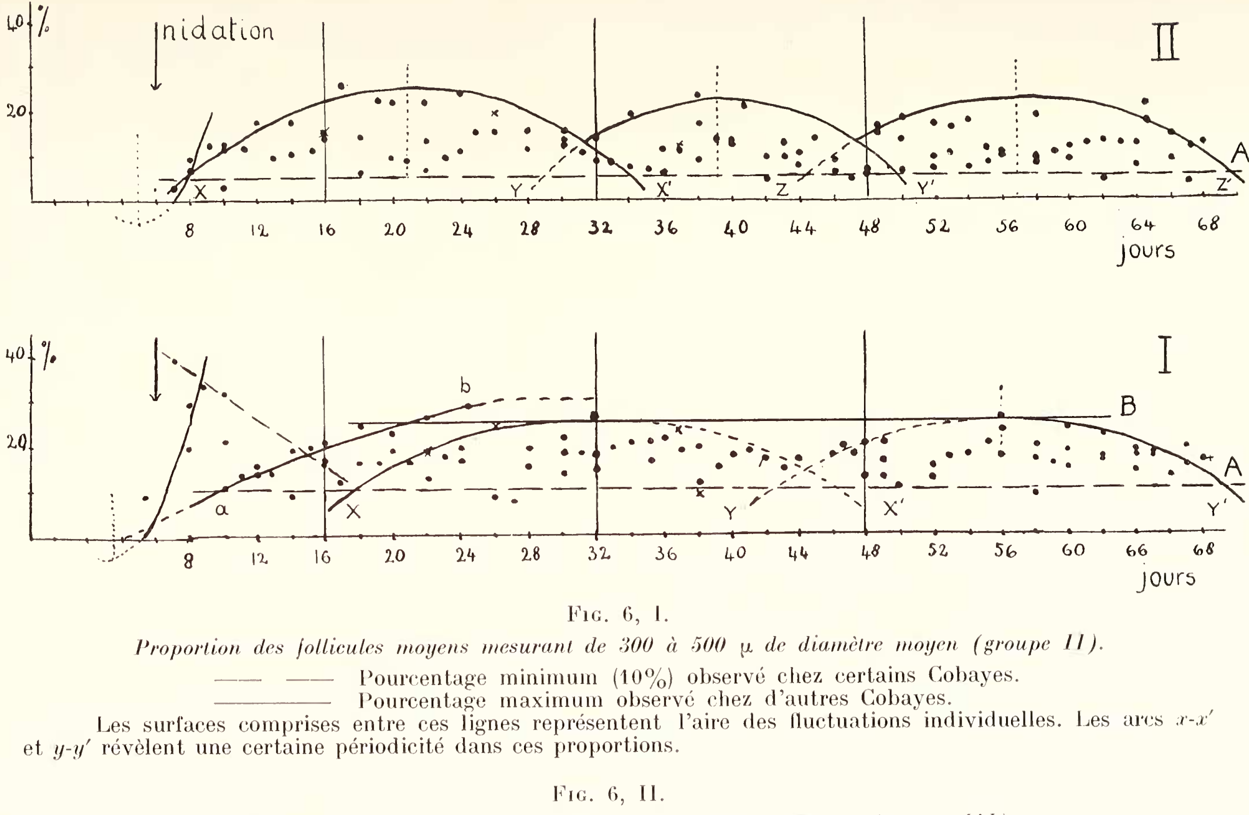


Fig. 6, I.

Proportion des follicules moyens mesurant de 300 à 500 μ de diamètre moyen (groupe II).

—— —— Pourcentage minimum (10%) observé chez certains Cobayes.
———— Pourcentage maximum observé chez d'autres Cobayes.

Les surfaces comprises entre ces lignes représentent l'aire des fluctuations individuelles. Les arcs *x-x'* et *y-y'* révèlent une certaine périodicité dans ces proportions.

Fig. 6, II.

Proportion des grands follicules mesurant de 525 à 1275 μ (groupe III).

—— —— Pourcentage minimum (5%) observé chez certains Cobayes.
———— Pourcentage maximum observé chez d'autres Cobayes.

Les surfaces comprises entre ces lignes représentent l'aire des fluctuations individuelles.
Manifestation incomplète des cycles fondamentaux de la gestation du Cobaye.

Le 4e cycle débute aussi par une augmentation passagère des proportions de follicules mesurant de 325 à 500 μ. Les fluctuations individuelles de cette période peuvent être représentées par un nouvel arc (*y-y'*), qui croise le précédent au 44e jour; celui-ci s'élève jusqu'au 56e jour, soit jusqu'à une proportion de 25% de follicules moyens, puis il s'abaisse à nouveau à la fin de la gestation.

Ainsi, comme pour les petits follicules, le 4e cycle est mieux reconnaissable que les précédents; à la fin de la gravidité, la périodicité œstrale est plus manifeste qu'au début de celle-ci.

* * *

3. *Proportion des follicules mesurant de 200 à 500 μ de diamètre moyen* (groupes I et II) (fig. 7).

En constatant qu'il y a une grande ressemblance dans l'évolution des follicules petits et moyens, au cours des 2e, 3e et 4e cycles, on peut se demander s'il ne serait pas suffisant de répartir les follicules en croissance dans deux groupes seulement: les follicules dont le diamètre moyen mesure 200 à 500 μ et ceux dont le diamètre mesure de 525 à 1000 μ et davantage, au lieu de les diviser en trois groupes, comme nous l'avons fait. Nous avons donc additionné les groupes I et II et calculé leur pourcentage total.

Les variations individuelles de la proportion totale des follicules de ces deux groupes peuvent être schématisées par des courbes semblables à celles du premier groupe. Seules, les proportions ont changé, puisqu'il s'agit maintenant de la somme des follicules mesurant de 200 à 500 μ; ces courbes masquent complètement les courbes qui correspondent aux fluctuations individuelles du groupe II, de telle sorte que la poussée des follicules moyens observables au 8e et au 10e jour n'est plus reconnaissable.

Le premier cycle n'est plus caractérisé que par la diminution plus ou moins rapide des follicules mesurant moins de 500 μ de diamètre moyen. Cette diminution peut être exprimée par deux courbes (*a* et *b*), qui atteignent toutes deux leur taux le plus bas au 18e jour, soit respectivement 40% et 55%.

Le proportion de 40% reste la limite inférieure des variations individuelles jusqu'aux 36-37e jours; puis cette limite s'élève peu à peu pour atteindre un pourcentage de 60% à la fin de la gestation (A).

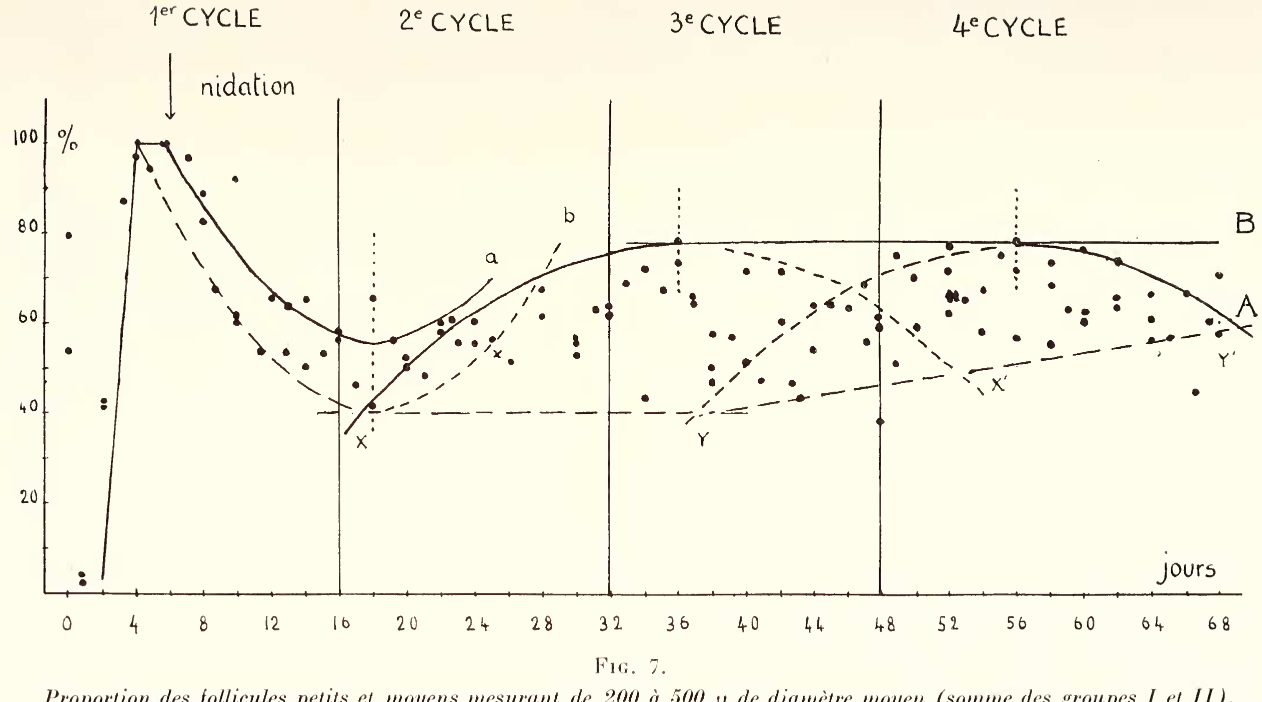


FIG. 7.

Proportion des follicules petits et moyens mesurant de 200 à 500 μ de diamètre moyen (somme des groupes I et II).

— — Pourcentage minimum observé chez certains Cobayes.

——— Pourcentage maximum observé chez d'autres Cobayes.

Les surfaces comprises entre ces lignes représentent l'aire des fluctuations individuelles. Les arcs x-x' et y-y' révèlent une certaine périodicité dans ces proportions.

Au cours du deuxième cycle, la proportion des follicules mesurant moins de 500 μ de diamètre moyen augmente progressivement jusqu'au 37e jour; ce pourcentage se maintient presque inchangé jusqu'au 58e jour (B), puis il s'abaisse vers la fin de la gestation.

Un fléchissement dans le taux de ces follicules au 46e jour permet toutefois de reconnaître deux périodes, comme pour les petits follicules de 200-300 μ et comme pour les follicules moyens de 325 à 500 μ. Ces deux périodes peuvent être exprimées graphiquement par deux arcs. Le premier de ces arcs (x-x') recouvre le 2e et le 3e cycle; il a son origine au 18e jour, s'élève jusqu'au taux de 80%, au 36e jour, et croise finalement le second arc, au 46e jour; le second arc (y-y') limite les différences individuelles des pourcentages durant le 4e cycle, soit à partir du 46e jour jusqu'à la fin de la gestation; son sommet correspond aussi au taux de 80% au 56e jour.

En conclusion, l'addition des groupes I et II est une simplification, qui ne présente pas d'inconvénient pour l'étude du comportement ovarique au cours des 2e, 3e et 4e cycles, mais elle a le désavantage de ne pas permettre une analyse précise de l'évolution des follicules au début de la gestation, puisqu'elle cache le début de la croissance des ovisacs moyens.

4. *Proportion des gros follicules mesurant de 525-1275 μ de diamètre moyen* (groupe III) (fig. 6, II).

Les premiers grands follicules, dont le diamètre moyen dépasse 500 μ, apparaissent au surlendemain de la nidation, soit le 7e jour. A partir de ce moment, leur taux n'est que rarement inférieur à 5%; la ligne correspondant à ce taux représente donc la limite inférieure des variations individuelles de la proportion des gros follicules (A).

La limite supérieure de ces fluctuations manifeste une nette périodicité, rappelant d'une façon générale les 2e, 3e et 4e cycles œstraux de la gestation; on constate, en effet, trois périodes d'augmentation, puis de diminution du pourcentage des gros follicules.

La première période débute en fait au 8e jour et s'étend jusqu'au 34e jour; la courbe qui la représente (x-x') recouvre donc la seconde moitié du 1er cycle et la totalité du 2e; son sommet correspond au 21e jour, avec cette réserve que le Cobaye qui a

présenté le taux le plus élevé de gros follicules, soit 25%, est un Cobaye du 17e jour.

La deuxième période est limitée au 3e cycle; l'arc qui la représente (y-y') a son sommet approximativement au 39e jour; la proportion maximum des gros follicules atteinte dans ce groupe n'est que de 23%; elle est donc un peu plus faible que durant le 2e cycle; encore faut-il remarquer que peu de Cobayes ont une proportion aussi forte de grands follicules. Ce fait peut être rapproché de cet autre: que durant le 3e cycle on peut observer passablement de follicules pycnotiques de grande taille, ce qui diminue d'autant la proportion des ovisacs en croissance.

La troisième période, enfin, correspond au 4e et dernier cycle; les fluctuations individuelles de cette période peuvent être enveloppées par une courbe schématique (z-z'), dont le sommet serait au 57e jour; ce sommet est situé à un taux un peu plus élevé que le pourcentage maximum des gros follicules, soit 18%, que nous avons observé au 54e et au 58e jour.

En conclusion, pendant la phase de croissance qui précède l'apparition des signes de maturation des follicules, les variations individuelles de leurs proportions semblent soumises à l'action rythmique de l'organisme comme le sont les proportions globales de l'ensemble des follicules en évolution.

Remarques générales

La comparaison des courbes qui représentent schématiquement les fluctuations individuelles de la proportion des follicules permet d'avoir une vue d'ensemble sur l'évolution des ovaires au cours des quatre cycles de la gravidité.

Il ressort de cette comparaison (fig. 8, IV) que seule l'étude des proportions de l'ensemble des follicules en évolution révèle de façon nette l'existence des quatre cycles œstraux.

Durant la dernière phase de la croissance des ovisacs (follicules de 525 à 1275 μ), les 3e et 4e cycles sont reconnaissables (fig. 8, III), mais le 1er et le 2e sont encore en partie confondus. Les cycles œstraux sont, par contre, complètement masqués durant les premières phases de l'évolution des follicules (follicules de 200 à 500 μ), sauf le premier qui offre un caractère particulier (fig. 8, I et II).

Ce premier cycle est entièrement occupé par les phénomènes consécutifs à la destruction massive des follicules, qui suit immédiatement la parturition et l'ovulation puerpérale. Durant ce premier cycle, le nombre relatif des follicules en évolution diminue au fur et à mesure que les pycnoses réapparaissent (fig. 8, IV).

Cette diminution de la proportion des petits follicules est particulièrement importante (fig. 8, I), car nombreux sont ceux qui ont grandi et qui ont passé ainsi dans une catégorie supérieure. En effet, au milieu de ce premier cycle, au 6e jour, on constate une augmentation brusque, mais de courte durée, des follicules moyens (fig. 8, II) et, au 8e jour, celle plus progressive des grands ovisacs (fig. 8, III).

Durant le deuxième cycle, la proportion des follicules moyens et gros continue à s'élever et l'influence du cycle œstral commence à se faire sentir. Quant aux petits follicules, après avoir atteint leur taux le plus bas à la fin du premier cycle, leur proportion augmente au 2e cycle (fig. 8, I) malgré la croissance de beaucoup d'entre eux. Cette augmentation ne peut être due qu'à la croissance de très petits follicules primordiaux, dont le diamètre est inférieur à 200 μ et dont il n'a pas été tenu compte dans cette étude.

Pendant le troisième cycle, la proportion des follicules petits et moyens varie peu (fig. 8, I et II); il existe une sorte d'équilibre entre l'apport nouveau venant des follicules primordiaux et la perte due au passage dans les catégories supérieures. Toutefois, une certaine périodicité peut être décelée dans les variations de leur pourcentage, mais cette périodicité ne correspond pas encore à celle des cycles œstraux. Par contre, les variations individuelles des proportions des grands follicules (fig. 8, III) manifestent déjà nettement cette périodicité d'un cycle œstral.

Enfin, le quatrième cycle est marqué, à partir du 56e jour, par une diminution progressive de toutes les catégories de follicules (fig. 8, I, II et III). Il semble qu'à l'approche du terme de la gestation, l'évolution des follicules cavitaires subisse un certain ralentissement.

COMPARAISON DES DEUX OVAIRES

Dans de nombreuses expériences, il est coutume de prélever un ovaire comme témoin, afin de pouvoir le comparer plus tard avec l'autre ovaire, examiné après que l'animal ait été soumis à

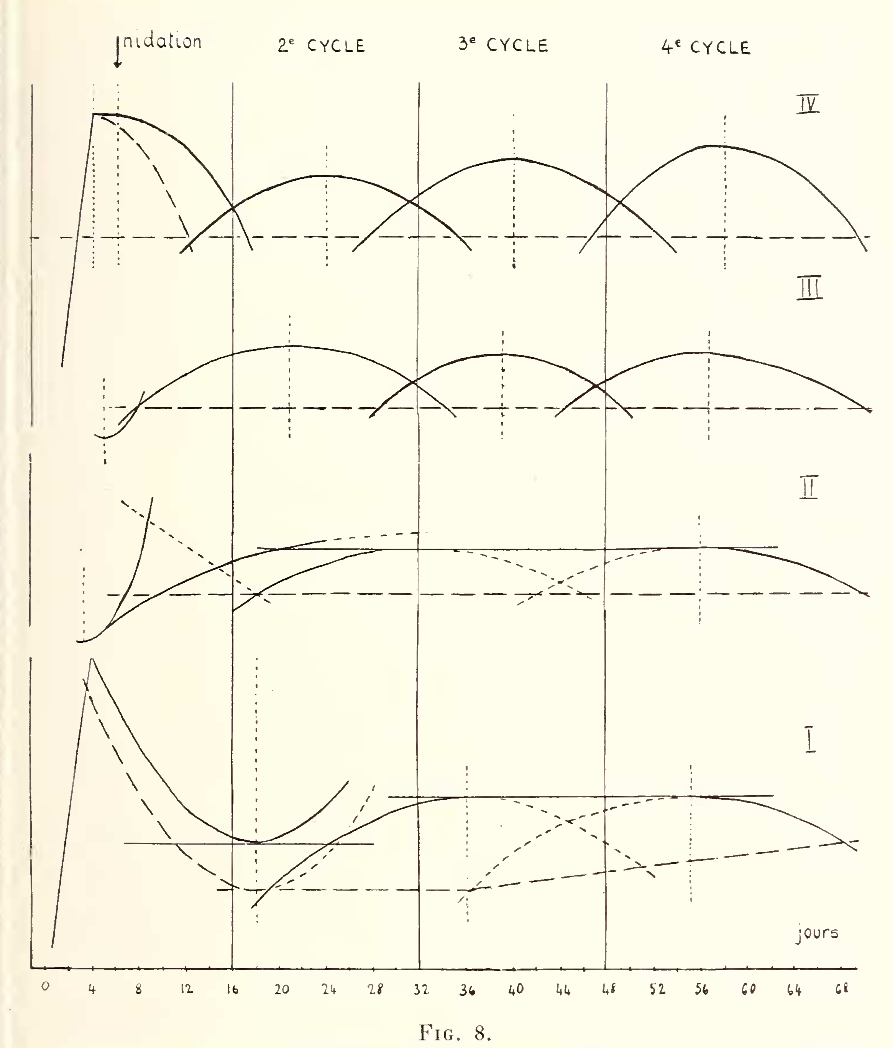


FIG. 8.

Comparaison des courbes schématiques correspondant aux diverses catégories de follicules.

I. Follicules mesurant de 200 à 300 μ de diamètre moyen.
(Comparer avec la figure 5.)

II. Follicules mesurant de 325 à 500 μ de diamètre moyen.
(Comparer avec la figure 6, I.)

III. Follicules mesurant de 525 à 1275 μ de diamètre moyen.
(Comparer avec la figure 6, II.)

IV. Somme des follicules en croissance, soit follicules mesurant de 200 à 1275 μ de diamère moyen.
(Comparer avec la figure 4.)

une action expérimentale (hypophysectomie, injection d'hormones, etc.) de brève durée. Il importe donc, non seulement de connaître l'évolution de l'ovaire telle qu'elle se produit de jour en jour pour ainsi dire, mais encore de se rendre compte du degré de similitude qui peut exister entre les deux ovaires à un moment donné.

L'étude des ovaires de notre série de Cobayes gravides montre qu'il y a souvent une ressemblance très grande entre les deux ovaires, mais qu'il y a aussi des cas assez nombreux où des différences importantes peuvent être enregistrées. Ces différences ressortent de la comparaison, tantôt du nombre total des follicules de chaque ovaire, tantôt de la proportion des follicules en croissance et des follicules en régression, tantôt aussi de la proportion de petits, moyens et grands follicules en croissance.

1. *Nombre des follicules.* — Chez 45% des Cobayes environ, le nombre total des follicules est presque le même dans les deux ovaires, puisque les différences sont de 1 à 10 follicules. Mais dans 40% des Cobayes, la différence s'élève déjà et varie de 10 à 20 follicules. Enfin, dans le 15% des Cobayes restants, les différences du nombre de follicules sont encore supérieures. L'examen du tableau I montre qu'elles peuvent atteindre des chiffres importants: 44 sur un total de 240 (nº 82), 56 sur un total de 154 (nº 68) et 90 sur un total de 484 (nº 76).

Toutefois, ces différences entre le nombre des follicules des deux ovaires ne donnent pas une image exacte de leur degré de ressemblance ou de dissemblance. En effet, nous avons vu que le nombre total des follicules est sujet à de grandes variations; il oscille environ entre 30 et 260, pour la somme des deux ovaires, mais il atteint exceptionnellement 345 (nº 16), 484 (nº 76) et 678 (nº 14) follicules chez trois Cobayes (tableau I). Dans un seul ovaire, il varie entre 10 et 200, mais il s'élève parfois à 342 chez un Cobaye (nº 14).

Les *différences relatives* exprimées en pour-cent mettent mieux en évidence le degré de ressemblance des ovaires; en effet, une différence réelle de 10 follicules sur un total de 100 représente une différence relative de 10%, ce qui est déjà appréciable, tandis qu'elle ne représente que 5% sur un total de 200, ce qui est sans signification. Le calcul des différences relatives dans le nombre total des follicules entre les deux ovaires montre que:

dans 53%	des Cobayes,	celles-ci	oscillent	entre	0 et 10%
» 39%	»	»	»	»	» 10 et 20%
» 4%	»	»	»	»	» 20 et 25%
» 14%	»	»	elles sont supérieures à 25%.		

Chez les Cobayes donnés en exemple ci-dessus, les différences relatives sont de 18,6 et 18,7% pour les Cobayes 76 et 82, mais de 36,3% pour le Cobaye 68. On peut encore relever dans le tableau I des différences de 23,0% (nº 94), de 26,1% (nº 19), de 31,2% (nº 155), de 34,1% (nº 115) et de 38,1% (nº 6). Une différence relative de plus de 30% dans le nombre des follicules est considérable et montre que la ressemblance entre les deux ovaires peut être très imparfaite chez un certain nombre de Cobayes. Il est à remarquer que ce ne sont pas forcément les animaux dont les ovaires sont les plus riches en follicules qui présentent la plus grande différence entre leurs deux ovaires.

2. *Proportion des follicules en croissance et en pycnose.* — Les différences de pourcentage des follicules en croissance entre les deux ovaires sont en général faibles. Elles oscillent de 0 à 5% chez 43% des Cobayes examinés, de 5 à 10% chez 30% et de 10 à 15% chez 18% d'entre eux. Elles peuvent parfois s'élever au-dessus de 15% ou même au-dessus de 20% chez un petit nombre de Cobayes, ce qui signifie un défaut notable de ressemblance entre les deux organes. On peut relever ainsi dans le tableau II des différences relatives allant de 21,9% à 27,7% chez quatre Cobayes (nºs 80, 64, 112 et 114); chez ces quatre Cobayes, le comportement des ovaires est donc nettement différent des deux côtés.

Les mêmes différences relatives se retrouvent pour les follicules pycnotiques, puisqu'il s'agit de pourcentage par rapport au nombre total des follicules.

3. *Proportion des follicules dont le diamètre moyen est inférieur ou égal à 500 μ.* — D'autres différences peuvent encore être relevées si l'on compare les proportions de follicules en croissance mesurant de 200 à 500 μ de diamètre moyen. Ces variations sont en général proches de celles que nous avons relevées pour le total des follicules en croissance; en effet, elles oscillent entre 0 et 5% chez le 45%, entre 5 et 10% chez le 34% et entre 10 et 15% chez le 16% des Cobayes de notre série. Chez quelques autres femelles,

Tableau I. — *Quelques exemples de discordances entre les deux ovaires quant au nombre total des follicules*

Jours p. p.	N°	Nombre de follicules			Différences	
		Total des deux ovaires	Ovaire droit	Ovaire gauche	Numér.	Relative
3e	112	65	36	29	7	10,0%
4e	19	65	24	41	17	26,1
9e	76	484	197	287	90	18,6
12e	64	110	49	61	12	10,9
13e	114	59	31	28	3	5,1
18e	14	678	342	336	6	0,8
27e	80	73	34	39	5	6,8
31e	184	126	70	56	14	11,1
34e	6	42	29	13	16	38,1
35e	82	240	142	98	44	18,7
36e	16	345	164	181	17	4,9
36e	68	154	105	49	56	36,3
39e	115	82	32	50	28	34,1
40e	5	143	83	60	23	16,7
62e	94	113	70	43	27	23,0
66e	155	128	44	84	40	31,2

Tableau II. — *Quelques exemples de discordances entre les deux ovaires quant aux proportions des follicules en croissance*

Jours p. p.	N°	% des follicules de 200-500 µ diam.			% des follicules de plus de 500 µ diam.			% totaux des follicules		
		Ov. dr.	Ov. g.	Différ.	Ov. dr.	Ov. g.	Différ.	Ov. dr.	Ov. g.	Différ.
3e	112	86,0	62,0	24,0	—	—	—	86,0	62,0	*24,0*
4e	19	100,0	100,0	—	—	—	—	100,0	100,0	—
9e	76	69,5	66,5	3,0	13,7	11,8	1,9	83,2	78,3	4,9
12e	64	63,2	40,9	*22,3*	8,1	6,5	1,6	71,3	47,4	*23,9*
13e	114	67,7	32,1	*35,6*	6,4	14,3	7,9	74,1	46,4	*27,7*
18e	14	68,9	63,3	5,3	4,3	7,7	3,4	72,9	71,0	1,9
27e	80	44,0	51,2	7,2	5,8	20,5	*14,7*	49,8	71,7	*21,9*
31e	184	52,9	76,7	*23,8*	12,8	7,1	5,7	65,7	83,8	18,1
34e	6	41,2	46,1	4,9	20,6	15,3	5,3	61,8	61,4	0,4
35e	82	65,5	71,4	5,9	6,3	7,1	0,8	71,8	78,5	6,7
36e	16	76,1	70,1	6,0	8,5	13,2	4,7	84,6	83,3	1,3
36e	68	82,8	69,3	13,5	5,7	6,1	0,4	88,5	75,4	13,1
39e	115	46,9	64,0	17,1	15,6	12,0	3,6	62,5	76,0	13,5
40e	5	62,9	83,2	*20,3*	19,2	6,6	*12,6*	81,8	89,8	8,0
62e	94	68,5	55,8	12,7	12,9	11,6	1,3	81,4	67,4	14,0
66e	155	59,1	36,9	*22,2*	9,1	16,7	7,6	68,2	53,6	14,6

ces différences sont supérieures à 15% ou même à 20%, comme cela ressort de l'analyse du tableau II (nos 5, 155, 64, 184 et 112) car elles peuvent atteindre jusqu'à 35,6% (no 114).

4. *Proportion des follicules dont le diamètre moyen est supérieur à 500* μ. — Dans ce groupe, il peut aussi y avoir des différences importantes entre les deux ovaires; nous relevons simplement les deux chiffres de 12,6% (no 5) et de 14,7% (no 80), ce qui est considérable puisque la proportion maximum de ces gros follicules ne dépasse à aucun moment le 25% du nombre total des follicules.

En résumé, l'analyse des tableau I et II montre que l'état fonctionnel des deux ovaires peut présenter des discordances parfois notables, tant en ce qui concerne le nombre total des follicules qu'en ce qui relève des proportions de chacune des catégories de ceux-ci.

Les variations individuelles sont grandes entre les Cobayes; il est rare que les diverses discordances possibles entre les ovaires coïncident chez le même animal. Les ovaires de l'un seront différents quant au nombre total des follicules, ceux de l'autre quant à la proportion des follicules en croissance, ceux du dernier quant à la proportion des follicules de petit et moyen volume ou quant à celle des grands follicules cavitaires.

Ce n'est donc qu'une analyse minutieuse de l'état fonctionnel des ovaires qui permet de décider de leur degré de ressemblance et de tirer des conclusions sur la valeur réelle des modifications attribuables à une intervention expérimentale.

RÉSUMÉ

L'analyse des ovaires de Cobaye, faite de jour en jour au cours de la gestation, montre que la croissance des follicules n'est pas suspendue pendant cette période. Le Cobaye se comporte comme la plupart des Mammifères; la présence de corps jaunes n'inhibe pas l'évolution des follicules; elle s'oppose seulement à l'achèvement de la maturation et de l'ovulation.

L'étude de la proportion des follicules en croissance, le calcul de leur pourcentage à chacun des jours de la gravidité, permet de retrouver, au niveau de l'ovaire, la manifestation de quatre cycles

œstraux qui correspondent à la durée de la gestation chez le Cobaye.

Au cours de la première phase de la croissance des follicules (follicules de 200 à 500 μ), les variations de ce pourcentage quotidien ne semblent pas subir l'influence du rythme œstral; au cours de la seconde phase de cette croissance (follicules de 525 à 1275 μ), la périodicité de ces fluctuations devient manifeste, durant les 2e, 3e et 4e cycles œstraux, tout au moins.

La comparaison des deux ovaires d'un même Cobaye montre qu'il peut exister parfois de grandes différences, quant au nombre de follicules qu'ils contiennent et quant à la proportion des follicules petits, moyens et grands.

BIBLIOGRAPHIE

1932. Aron, M. *Modalités diverses de l'évolution des follicules dans l'ovaire du Cobaye soumis à l'action de la gonado-stimuline: faux corps jaunes et pseudo-corps jaunes atrétiques.* C. R. de la Société de biologie, 11, p. 34.

1946. Aron, M. et Aron, Cl. *Modifications évolutives de la thèque en fonction de l'évolution des follicules ovariques chez le Cobaye.* C. R. de la Société de biologie, 140, p. 886.

1949. Blandau, R. J. *Observations on implantation of the Guinea pig ovum.* Anatomical Record, 103, p. 19.

1939. Blandau, R. J. and Young, W. C. *The effects of delayed fertilization on the development of the Guinea pig ovum.* American Journal of Anatomy, 64, p. 303.

1939. Boling, J. L. and Hamilton, J. B. *The effect of synthetic male hormone substance upon follicular growth and ovulation in the Guinea pig.* Anatomical Record, 73, p. 1.

1939. Boling, J. L., Blandau, R. J., Wilson, J. G. and Young, W. C. *Postparturitional heat responses of newborn and adult Guinea pigs. Date on parturition.* Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine, 42, p. 128.

1947. Bujard, Eug. *L'évolution des follicules ovariques chez le Cobaye gravide.* C. R. de l'Association des Anatomistes; 34e réunion, Paris, p. 91.

1952. —— *Le cycle œstral n'est pas effacé dans l'ovaire de Cobaye gravide.* Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie, XXXIV, p. 89.

1945. Courrier, R. *Endocrinologie de la gestation.* Paris (Masson).

1931. Evans, H. McL. and Swezy, O. *Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia.* Memoirs of the University of California, 9, p. 119.

1951. Ford, D. H., Webster, R. C. and Young, W. C. *Rupture of the vaginal closure membrane during pregnancy in the Guinea pig.* Anatomical Record, 109, p. 707.

1920. Ishii, O. *Observations on the sexual cycle of the Guinea pig.* Biological Bulletin, XXXVIII, p. 237.

1913. Lams, H. *Etudes de l'œuf de Cobaye aux premiers stades de l'embryogenèse.* Archives de biologie, XXVIII, p. 229.

1906. Loeb, L. *The formation of the corpus luteum in the Guinea pig.* Journal of American Medical Association.

1911. —— *The cyclic changes in the ovary of the Guinea pig.* Journal of morphology, 22, p. 37.

1922. —— *Types of mammalia ovary.* Proceedings of the Society of experimental Biology and Medicine, 20, p. 446.

1936. Myers, H. J., Young, W. C. and Dempsey, E. M. *Graafian follicle development throughout the reproductive cycle in the Guinea pig, with especial reference to changes during oestrus (sexual receptivity).* Anatomical Record, 65, p. 380.

1923. Papanicolaou, G. N. *Oestrus in mammals from a comparative point of view.* The american Journal of Anatomy, 32, p. 285.

1905. Rubaschkin, W. *Über die Reifungs- und Befruchtungsprozesse des Meerschweincheneies.* Anatomische Hefte, 29, 507.

1931. Sanson, G. S. and Hill, J. P. *Observations on the structure and mode of implantation of the blastocyst of Cavia.* Transactions of the Zoological Society of London, XXI, pars III, p. 295.

1922. Selle, R. M. *Changes in the vaginal epithelium of the Guinea pig during the œstrum cycle.* The American Journal of Anatomy, 30, p. 429.

1938. Snyder, F. F. *Factors concerned in the duration of pregnancy.* Physiological Review, XVIII, p. 578.

1907. Sobotta, J. *Über die Bildung des Corpus luteum beim Meerschweinchen.* Anatomische Hefte, 32, s. 89.

1901. Spee, F., Graf von. *Die Implantation des Meerschweincheneies in die Uteruswand.* Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie, III, s. 130.

1932. Squier, R. R. *The living egg and early stages of its development in the Guinea pig.* Contributions of Embryology, XXIII (nº 137), p. 225.

1917. Stockhard, Ch. R. and Papanicolaou, G. N. *The existence of a typical œstrus cycle in the Guinea pig, with a study of its histological and physiological changes.* The american Journal of Anatomy, 22, p. 225.

1919. Stockhard, Ch. R. and Papanicolaou, G. N. *The vaginal closure membrane, copulation and the vaginal plug in the Guinea pig, with further considerations of the œstrus rythme.* Biological Bulletin, XXXVII, p. 223.

1937. Young, W. C. *The vaginal smear picture, sexual receptivity and the time of ovulation in the Guinea pig.* Anatomical Record, 67, p. 305.

1936. Young, W. C. and Blandau, R. J. *Ovum age and the course of gestation in the Guinea pig.* Science, N. S. LXXXIV, p. 270.

1933. Young, W. C., Myers, H. S. and Dempsey, E. W. *Some data from a conclated anatomical, physiological and behavioristic study of the reproductive cycle in the female Guinea pig.* The american Journal of Physiology, 105, p. 393.
